
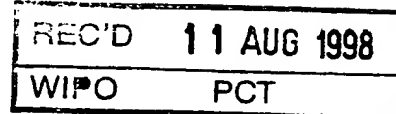


09/125329 5000



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

PRIORITY DOCUMENT

Bern, - 6. April 1998

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentgesuche
Demandes de brevet
Domande di brevetto

U. Kohler

de la Proprietate Intellectuală

Patentgesuch Nr. 1997 1404/97

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Neue Modification.

Patentbewerber:

Novartis AG

Schwarzwaldallee 215

4058 Basel

Anmeldedatum: 10.06.1997

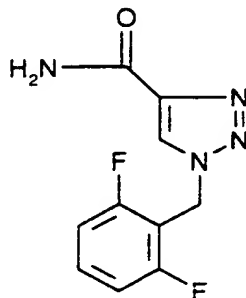
Voraussichtliche Klassen: C07D

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Neue Modifikation

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid der Formel



wird in der Europäischen Patentanmeldung mit der Publikations-Nr. 0 199 262 A1 (EP 199262), z.B. im Ausführungsbeispiel 4, beschrieben. Dieser Verbindung werden wertvolle pharmakologische Eigenschaften zugeschrieben; so kann sie beispielsweise als Antiepileptikum verwendet werden. Die Verbindung 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid erhält man gemäss EP 199262 ausgehend von 2,6-Difluorbenzylazid über die Bildung von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure, wobei in Analogie zum Ausführungsbeispiel 2 gearbeitet wird.

In EP 199262 werden keinerlei Angaben über mögliche erhaltene Kristallmodifikationen gemacht. Wendet man die Methodik gemäss Beispiel 4 in Verbindung mit Beispiel 2 an, wird das gewonnene Rohprodukt von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid schliesslich aus Ethanol kristallisiert. Das kristallisierte Produkt fällt dabei in der sogenannten Kristallmodifikation B von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid an, die nachstehend charakterisiert wird.

Beschreibung der Abbildungen

Abbildung 1 zeigt die Infrarot-Spektren der KBr-Presslinge der Modifikation A, B bzw. C jeweils von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (nachfolgend mit Kristallmodifikation A bzw. B bzw. C bezeichnet).

Abbildung 2 zeigt die Raman-Spektren des Pulvers der Modifikation A, B bzw. C.

In beiden Abbildungen wird jeweils die Modifikation A durch das Symbol *, die Modifikation B durch das Symbol ** und die Modifikation C durch das Symbol *** gekennzeichnet.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft die neue Kristallmodifikation A, ihre Herstellung und Verwendung sowie pharmazeutische Präparate enthaltend diese Kristallmodifikation.

Aufwendige Untersuchungen haben gezeigt, dass 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid in drei verschiedenen Kristallmodifikationen vorliegen kann (Polymorphie). Neben der gemäss EP 199262 erhältlichen Modifikation B kann 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid in den von B verschiedenen neuen Kristallmodifikationen A und C vorliegen. Diese Kristallmodifikationen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Stabilität, durch ihre physikalischen Parameter, wie durch Absorptionsmuster von IR-Spektren, durch Pulver-Röntgenstrukturuntersuchungen sowie durch ihre Herstellungsverfahren.

Die neue Kristallmodifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid schmilzt bei 242 °C (239-244 °C).

Im FT-Infrarot-Spektrum (KBr-Pressling - Transmissionsmethode) unterscheidet sich die Modifikation A von der Modifikation B und C vorwiegend in der Form und in der relativen Intensität zahlreicher Banden. Insbesondere charakteristisch sind die Banden bei 3412 cm^{-1} und 3092 cm^{-1} [s. Abbildung 1], die in den IR-Spektren der Modifikationen B und C nicht vorhanden sind. Im Bereich 4000-600 cm^{-1} ergeben sich für die Modifikation A u.a. folgende Banden: 3412, 3189, 3092, 1634, 1560, 1473, 1397, 1325, 1300, 1284, 1235, 1125, 1053, 1036, 1014, 885, 840, 799, 781, 723, 688 und 640 cm^{-1} . Für die Erstellung der FT-IR-Spektren kann jeweils beispielsweise das Gerät IFS 88 (Bruker) eingesetzt werden.

Im FT-Raman-Spektrum (Pulver - Reflexionsmethode 180°) unterscheidet sich die Modifikation A von der Modifikation B und C vorwiegend in der Form und in der relativen Intensität zahlreicher Banden. Insbesondere charakteristisch ist die Bande bei 1080 cm^{-1} [s. Abbildung 2], die in den Raman-Spektren der Modifikationen B und C nicht vorhanden ist. Im Bereich 3400-300 cm^{-1} ergeben sich für die Modifikation A u.a. folgende Banden: 3093, 2972, 1628, 1614, 1558, 1465, 1446, 1393, 1279, 1245, 1147, 1080, 1061, 1036,

1014, 840, 724, 691, 667, 550, 499, 437 und 368 cm^{-1} . Für die Erstellung der FT-IR-Spektren kann jeweils beispielsweise das Gerät RFS 100 (Bruker) eingesetzt werden.

Die neue Modifikation A besitzt ein Röntgenpulverdiagramm mit charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) von 10.5 Å , 5.14 Å , 4.84 Å , 4.55 Å , 4.34 Å , 4.07 Å , 3.51 Å , 3.48 Å , 3.25 Å , 3.19 Å , 3.15 Å , 3.07 Å , 2.81 Å [s. Tabelle 1]. Die Messung kann beispielsweise in Transmissionsgeometrie auf einer Guinierkamera FR 552 der Firma Enraf-Nonius, Delft (NL), unter Verwendung von Kupfer- $K\alpha_1$ -Strahlung (Wellenlänge $\lambda = 1.54060\text{ Å}$) durchgeführt werden. Die auf Röntgenfilm registrierten Diagramme wurden mit einem Line-Scanner LS-18 von Johannsson, Täby (S), ausgemessen und mit der Scanpi-Software (P.E.Werner, Universität Stockholm) ausgewertet.

Charakteristisch für die neue Modifikation A ist das Thermogramm der Differential Scanning Kalorimetrie. Es weist einen endothermen Peak im Bereich von 230 °C bis 250 °C auf. Die Peaktemperatur liegt bei $239\text{--}244\text{ °C}$, und das endotherme Signal beträgt $209\text{ J/g} \pm 10\text{ J/g}$. Die Messung wurde auf einem Perkin Elmer DSC 7 im geschlossenen Gefäß mit einer Aufheizrate von 20 K/Minute ausgeführt. Die typische Probenmenge beträgt ca. 2 mg . Das Thermogramm der Modifikation A weist als typisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Modifikationen B und C kein weiteres thermisches Signal auf.

Die Modifikation A weist gegenüber der Modifikation B und gegenüber der Modifikation C signifikante Vorteile auf. So haben zum Beispiel umfassende thermodynamische Untersuchungen, wie Thermomikroskopie, DSC, Löslichkeitsversuche und andere Experimente gezeigt, dass die Modifikation A überraschenderweise eine gegenüber den Modifikationen B und C deutlich bessere thermodynamische Stabilität aufweist.

Die amtlichen Registrierungsbehörden, die über die Zulassung eines Medikaments entscheiden, fordern eine pharmazeutische Formulierung, die über einen langen Zeitraum eine hohe und reproduzierbare Stabilität gewährleistet. Diese Voraussetzungen werden durch Einarbeiten der Verbindung 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid mit der Kristallmodifikation A aufgrund ihrer hohen thermodynamischen Stabilität erfüllt. Insbesondere zeigt sich dies in einer festen galenischen Darreichungsform.

Eine konstante Stabilität ermöglicht ebenfalls eine reproduzierbare Bioverfügbarkeit einer Wirksubstanz. Falls ein Wirkstoff einem Umwandlungsprozess unterworfen ist, kann dadurch ohne weiteres auch die Bioverfügbarkeit Schwankungen unterliegen, was nicht erwünscht ist. Dementsprechend sind solche Arzneimittelwirkstoffe bzw. Polymorphe davon für pharmazeutische Entwicklungen im Vordergrund des Interesses, die eine hohe Stabilität zeigen und die vorstehend genannten Nachteile nicht aufweisen. Diese Voraussetzungen erfüllt die Kristallmodifikation A.

Die Modifikationen A, B und C weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere können sie zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden.

Im IR-Spektrum (KBr-Pressling - Transmissionsmethode) unterscheidet sich die Modifikation B von der Modifikation A und C vorwiegend in der Form und in der relativen Intensität zahlreicher Banden. Insbesondere charakteristisch ist eine Bande bei 1678 cm^{-1} [s. Abbildung 1], die bei den entsprechenden Spektren der Modifikationen A und C nicht zu beobachten ist. Im Bereich $4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ ergeben sich für die Modifikation B u.a. folgende Banden: $3404, 3199, 3125, 1678, 1635, 1560, 1475, 1393, 1357, 1322, 1286, 1237, 1051, 1036, 1028, 889, 837, 800, 719, 667$ und 645 cm^{-1} . Für die Erstellung der FT-IR-Spektren kann jeweils beispielsweise das Gerät IFS 85 (Bruker) eingesetzt werden.

Im FT-Raman-Spektrum (Pulver - Reflexionsmethode 180°) unterscheidet sich die Modifikation B von der Modifikation A und C vorwiegend in der Form und in der relativen Intensität zahlreicher Banden. Insbesondere charakteristisch sind die Bande bei 3166 cm^{-1} und 1086 cm^{-1} [s. Abbildung 2], die in den Raman-Spektren der Modifikationen A und C nicht vorhanden sind. Im Bereich $3400\text{--}300\text{ cm}^{-1}$ ergeben sich für die Modifikation B u.a. folgende Banden: $3166, 3089, 2970, 1678, 1628, 1614, 1559, 1464, 1441, 1391, 1275, 1244, 1147, 1086, 1062, 1036, 1014, 839, 773, 724, 690, 668, 595, 549, 500, 493, 430$ und 365 cm^{-1} . Für die Erstellung der FT-Raman-Spektren kann jeweils beispielsweise das Gerät RFS 100 (Bruker) eingesetzt werden.

Die Modifikation B besitzt ein Röntgenpulverdiagramm mit charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) von $11.0\text{ \AA}, 8.3\text{ \AA}, 5.18\text{ \AA}, 4.88\text{ \AA}, 4.80\text{ \AA}, 4.42\text{ \AA}, 4.33\text{ \AA}, 4.19\text{ \AA}, 4.12\text{ \AA}, 3.81\text{ \AA}, 3.50\text{ \AA}, 3.41\text{ \AA}, 3.36\text{ \AA}, 3.32\text{ \AA}, 3.28\text{ \AA}, 3.24\text{ \AA}, 3.05\text{ \AA}, 2.83\text{ \AA}$, [siehe Tabelle 1].

Die Modifikation B weist im Thermogramm der Differential Scanning Kalorimetrie neben einem endothermen Signal im Bereich von 230 °C bis 250 °C (Peaktemperatur bei 239-244 °C) als ein typisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Modifikation A und C ein endothermes Signal bei 205 °C (190° -210 °C) auf. Weitere Untersuchungen mit dem Thermomikroskop, dem heizbaren Röntgenpulverdiffraktometer und dem DSC sowie umfangreiche Löslichkeitsversuche haben gezeigt, dass die Modifikation B im für pharmazeutische Substanzen relevanten Temperaturbereich eine im Vergleich zur Modifikation A geringere thermodynamische Stabilität aufweist.. Es kann deshalb bei Verwendung der Modifikation B nicht garantiert werden, dass diese bei der Verarbeitung zu einer festen Darreichungsform über einen längeren Zeitraum reproduzierbar und unverändert in der gleichen Kristallform vorliegt.

Im IR-Spektrum (KBr-Pressling - Transmissionsmethode) unterscheidet sich die Modifikation C von der Modifikation A und B vorwiegend in der Form und in der relativen Intensität zahlreicher Banden. Insbesondere charakteristisch ist eine Bande bei 3137 cm⁻¹ [s. Abbildung 1], die bei den entsprechenden Spektren der Modifikationen A und B nicht zu beobachten ist.

Im Bereich 4000-600 cm⁻¹ ergeben sich für die Modifikation C u.a. folgende Banden: 3396, 3287, 3137, 1657, 1631, 1602, 1559, 1475, 1392, 1323, 1287, 1237, 1122, 1104, 1047, 1035, 1012, 876, 839, 797, 773, 729 und 653 cm⁻¹. Für die Erstellung der FT-IR-Spektren kann jeweils beispielsweise das Gerät IFS 85 (Bruker) eingesetzt werden.

Im FT-Raman-Spektrum (Pulver - Reflexionsmethode 180°) unterscheidet sich die Modifikation C von der Modifikation A und B vorwiegend in der Form und in der relativen Intensität zahlreicher Banden. Insbesondere charakteristisch sind die Bande bei 3137 cm⁻¹ und 1602 cm⁻¹ [s. Abbildung 2], die in den Raman-Spektren der Modifikationen A und B nicht vorhanden sind. Im Bereich 3400-300 cm⁻¹ ergeben sich für die Modifikation C u.a. folgende Banden: 3137, 3080, 3012, 2971, 1673, 1629, 1602, 1561, 1436, 1271, 1248, 1105, 1065, 1035, 1013, 839, 800, 767, 726, 690, 672, 593, 549, 500, 492, 435 und 370 cm⁻¹. Für die Erstellung der FR-IR-Spektren kann jeweils beispielsweise das Gerät RFS 100 (Bruker) eingesetzt werden.

Die Modifikation C besitzt ein Röntgenpulverdiagramm mit charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) von 9.0 Å, 4.73 Å, 4.65 Å, 3.75 Å, 3.54 Å, 3.42 Å, 3.25 Å, [siehe Tabelle 1]. Die Modifikation C weist im Thermogramm der Differential Scanning Kalorimetrie neben einem endothermen Signal im Bereich von 230 °C bis 250 °C (Peaktemperatur bei 239-244 °C) als ein typisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Modifikation A und B im Bereich von 180 °C ein sehr breites, schwaches, exothermes Signal auf. Weitere Untersuchungen mit dem Thermomikroskop, dem heizbaren Röntgenpulverdiffraktormeter und dem DSC sowie umfangreiche Löslichkeitsversuche haben gezeigt, dass die Modifikation C im gesamten für pharmazeutische Substanzen relevanten Temperaturbereich weniger stabil als die Modifikation B und Modifikation A ist. Die Modifikation C, die nur unter speziellen Bedingungen erhalten werden kann (siehe Beispiel 4), stellt somit die am wenigsten stabile der drei Modifikationen dar. Die Kristalle der Modifikation C wandeln sich bereits bei Raumtemperatur innert weniger Wochen in die Modifikation B um. Die Umwandlung der Modifikation C erfolgt je nach experimentellen Bedingungen in die Modifikation A oder in die Modifikation B.

Tabelle 1: Charakterisierung der Modifikationen A, B, C (Röntgenpulverdiagramme):

Modifikation A:		Modifikation B:		Modifikation C:	
d [Å]	Intensität	d [Å]	Intensität	d [Å]	Intensität
10.9	schwach	11.0	mittel	9.0	mittel
10.5	mittel	8.3	mittel	7.0	schwach
6.6	schwach	8.1	sehr schwach	5.49	schwach
5.63	schwach	5.68	sehr schwach	5.11	sehr schwach
5.25	schwach	5.18	sehr stark	4.80	schwach
5.14	mittel	5.11	schwach	4.73	stark
4.94	schwach	4.88	mittel	4.65	sehr stark
4.84	sehr stark	4.80	stark	4.47	sehr schwach
4.55	stark	4.71	sehr schwach	4.19	sehr schwach
4.42	sehr schwach	4.61	schwach	4.11	sehr schwach
4.34	mittel	4.45	schwach	3.98	sehr schwach
4.23	sehr schwach	4.42	stark	3.83	sehr schwach

4.16	schwach	4.33	sehr stark	3.75	stark
4.07	mittel	4.19	mittel	3.73	schwach
4.01	schwach	4.12	stark	3.54	mittel
3.68	sehr schwach	4.09	schwach	3.50	schwach
3.64	sehr schwach	3.99	sehr schwach	3.42	stark
3.60	schwach	3.95	sehr schwach	3.25	mittel
3.56	schwach	3.84	schwach	2.88	sehr schwach
3.51	mittel	3.81	mittel	2.80	sehr schwach
3.48	mittel	3.65	schwach	2.74	sehr schwach
3.38	sehr schwach	3.61	sehr schwach	2.67	sehr schwach
3.25	stark	3.58	sehr schwach	2.64	schwach
3.19	mittel	3.54	schwach		
3.15	mittel	3.50	mittel		
3.11	schwach	3.47	sehr schwach		
3.07	mittel	3.41	mittel		
2.93	sehr schwach	3.36	sehr stark		
2.87	sehr schwach	3.32	stark		
2.81	mittel	3.28	mittel		
2.76	schwach	3.24	mittel		
2.73	sehr schwach	3.10	schwach		
2.68	schwach	3.07	schwach		
2.62	sehr schwach	3.05	mittel		
2.53	schwach	2.93	schwach		
2.43	schwach	2.88	schwach		
2.40	sehr schwach	2.87	sehr schwach		
		2.83	mittel		
		2.66	schwach		
		2.63	sehr schwach		
		2.55	schwach		
		2.50	schwach		
		2.46	schwach		

		2.44	schwach		
		2.37	schwach		
		2.35	schwach		

Die Erfindung betrifft die Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid charakterisiert durch folgende Absorptionen im Infrarot-Spektrum (KBr-Pressling - Transmissionsmethode): Banden bei 3092 cm^{-1} und 3413 cm^{-1} .

Die Erfindung betrifft die Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid charakterisiert durch folgende charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) von 10.5 Å , 5.14 Å , 4.84 Å , 4.55 Å , 4.34 Å , 4.07 Å , 3.51 Å , 3.48 Å , 3.25 Å , 3.19 Å , 3.15 Å , 3.07 Å , 2.81 Å ermittelt mittels eines Röntgenpulverdiagramms.

Die Erfindung betrifft die Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid charakterisiert durch die charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) wie sie in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt sind.

Die Erfindung betrifft die Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid charakterisiert durch einen endothermen Peak im Bereich von 230 °C bis 250 °C auf, wobei die Peaktemperatur bei $239\text{--}244\text{ °C}$ liegt und das endotherme Signal $209\text{ J/g} \pm 2\text{ J/g}$ beträgt.

Die Erfindung betrifft die im wesentlichen reine Form der Modifikation von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid. Der Begriff "im wesentlichen reiner Form" bedeutet eine Reinheit von $>95\%$, insbesondere $>98\%$, in erster Linie $>99\%$, bezogen auf die Modifikation A.

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate enthaltend die Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Epilepsie und Subindikationen davon, beispielsweise ????. Die Erfindung betrifft die Verwendung der Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, insbesondere zur Behandlung von Epilepsie und Subindikationen davon.

Die neue Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid kann z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z.B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatine kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salzen davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, z.B. Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Absorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel aufweisen. Ferner kann man die neue Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservierungs-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis etwa 100% des Aktivstoffes.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,25 und etwa 10 mg/kg und für Warmblüter mit

einem Körpergewicht von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 20 mg und etwa 500 mg.

Die Herstellung der Modifikation A gelingt beispielsweise wie in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen beschrieben ist.

Ausführungsbeispiele

Herstellung von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid

Beispiel 1:

Eine Suspension von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäuremethylester (ca. 62 Gewichtsteile), Methanol (475,2 Gewichtsteile) und wasserfreiem Ammoniak (29,4 Gewichtsteile) wird ca. 24 Stunden bei 50-55°C im geschlossenen Gefäß gerührt. Die Suspension wird auf ca. 20°C abgekühlt und ca. 2 Stunden nachgerührt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, mit Methanol (240 Gewichtsteile) gewaschen und bei 40-60°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 57,2 Gewichtsteile = 98%. Modifikation A.

Die Ausgangsverbindung kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Ein Gemisch von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonsäure (167,1 Gewichtsteile), Methanol (552 Gewichtsteile) und Schwefelsäure 96% (35,7 Gewichtsteile) wird ca. 5 Stunden bei 60-66°C gerührt. Die Suspension wird auf ca. 20°C abgekühlt und ca. 2 Stunden nachgerührt. Das Produkt wird durch Filtration isoliert und mit Methanol (198 Gewichtsteile) gewaschen. Nach Trocknen bei 40-60°C im Vakuum erhält man eine Ausbeute von ca. 160 Gewichtsteilen.

Beispiele zur Umkristallisation von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid

Beispiel 2:

1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid (75,0 g) wird durch Rühren in Ameisensäure (360 ml) bei 50-55°C gelöst. Die Lösung wird innert 1 Stunden auf gerührtes Methanol (375 ml) von ca. 20°C ausgetragen, wodurch eine Suspension entsteht. Nach 2-stündigem Nachrühren bei ca. 20°C wird das Produkt durch Filtration isoliert, mit Methanol (750 ml) gewaschen und bei ca. 60°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 69,6 g = 92,8%. Modifikation A.

Formulierungsbeispiel 1:

Filmüberzogene Tabletten, enthaltend beispielsweise je 100, 200 oder 400 mg der Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid mit folgender Zusammensetzung pro Dosiseinheit:

Kermasse	mg	mg	mg
Wirkstoff	100.00	200.00	400.00
wasserfreies, kolloidales Silicium	0.88	1.75	3.5
mikrokristalline Cellulose	36.62	73.25	146.50
Hydroxypropylmethyl-cellulose	5.00	10.00	20.00
Laktose	20.00	40.00	80.00
Magnesiumstearat	2.00	4.00	8.00
Maisstärke	10.00	20.00	40.00
Natrium-carboxymethyl-cellulose	5.00	10.00	20.00
Natriumlaurylsulfat	0.50	1.00	2.00
Filmschicht	mg	mg	mg
Hydroxypropylmethyl-cellulose	3.22	6.43	12.87
rotes Eisenoxid	0.04	0.09	0.18
Polyethylenglykol 8000, flakes	0.58	1.16	2.32
Talkum	2.33	4.66	9.31
Titandioxid	0.83	1.66	3.32

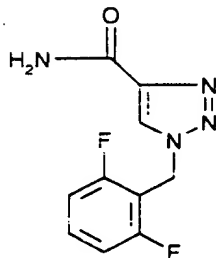
Der Wirkstoff wird mit deionisiertem Wasser granuliert. Gemahlene Laktose, Maisstärke, Avicel PH 102, Cellulose-HP-M-603 und Natriumlaurylsulfat werden zur obigen Mischung gegeben und mit deionisiertem Wasser granuliert.

Die feuchte Masse wird getrocknet und gemahlen. Nach Zugabe der restlichen Bestandteile wird die homogene Mischung in Tablettenkerne mit dem angegebenen Wirkstoffgehalt gepresst.

Die Tablettenkerne werden mit dem Lack beschichtet, der aus den entsprechenden Bestandteilen gebildet wird, letztere werden gelöst oder in Wasser oder geringen Mengen Ethanol with 5% Isopropanol suspendiert.

Patentansprüche

1. Modifikation A der Verbindung 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid der Formel



charakterisiert durch folgende charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) von 10.5 Å, 5.14 Å, 4.84 Å, 4.55 Å, 4.34 Å, 4.07 Å, 3.51 Å, 3.48 Å, 3.25 Å, 3.19 Å, 3.15 Å, 3.07 Å, 2.81 Å ermittelt mittels eines Röntgenpulverdiagramms.

2. Modifikation gemäss Anspruch 1 charakterisiert durch ein Röntgenpulverdiagramm mit folgenden charakteristischen Linien bei Netzebenenabständen (d-Werten) von

d [Å]	Intensität
10.9	schwach
10.5	mittel
6.6	schwach
5.63	schwach
5.25	schwach
5.14	mittel
4.94	schwach
4.84	sehr stark
4.55	stark
4.42	sehr schwach
4.34	mittel
4.23	sehr schwach
4.16	schwach
4.07	mittel

4.01	schwach
3.68	sehr schwach
3.64	sehr schwach
3.60	schwach
3.56	schwach
3.51	mittel
3.48	mittel
3.38	sehr schwach
3.25	stark
3.19	mittel
3.15	mittel
3.11	schwach
3.07	mittel
2.93	sehr schwach
2.87	sehr schwach
2.81	mittel
2.76	schwach
2.73	sehr schwach
2.68	schwach
2.62	sehr schwach
2.53	schwach
2.43	schwach
2.40	sehr schwach

3. Modifikation gemäss Anspruch 1 oder 2 charakterisiert durch folgende Absorptionen im Infrarot-Spektrum (KBr-Pressling - Transmissionsmethode) bei 3092 cm^{-1} und 3413 cm^{-1} .

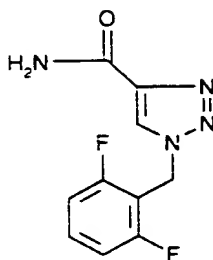
4. Modifikation gemäss Anspruch 3 charakterisiert durch folgende Absorptionen im Infrarot-Spektrum (KBr-Pressling - Transmissionsmethode): 3412 , 3189 , 3092 , 1634 , 1560 , 1473 , 1397 , 1325 , 1300 , 1284 , 1235 , 1125 , 1053 , 1036 , 1014 , 885 , 840 , 799 , 781 , 723 , 688 und 640 cm^{-1} .

5. Modifikation gemäss einem der Ansprüche 1-4 charakterisiert durch folgende Absorptionen im FT-Raman-Spektrum (Pulver - Reflexionsmethode 180°): 3093, 2972, 1628, 1614, 1558, 1465, 1446, 1393, 1279, 1245, 1147, 1080, 1061, 1036, 1014, 840, 724, 691, 667, 550, 499, 437 und 368 cm^{-1} .
6. Modifikation A gemäss einem der Ansprüche 1-5 charakterisiert durch einen endothermen Peak im Bereich von 230 °C bis 250 °C, wobei die Peaktemperatur bei 239-244 °C liegt und das endotherme Signal 209 J/g +/- 10 J/g beträgt.
7. Modifikation A gemäss einem der Ansprüche 1-6 in im wesentlichen reiner Form.
8. Pharmazeutische Präparate enthaltend die Modifikation A der Verbindung 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid gemäss einem der Ansprüche 1-7 und pharmazeutisch verwendbare Hilfs- und Zusatzstoffe.
9. Verwendung der Modifikation A von 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid gemäss einem der Ansprüche 1-7 zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Epilepsie und Subindikationen davon.

Zusammenfassung

Neue Modifikation

Die Erfindung betrifft die neue Modifikation A der Verbindung 1-(2,6-Difluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid der Formel



ihre Verwendung sowie pharmazeutische Präparate enthaltend diese Kristallmodifikation.

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile
Abbildung 1

*

**

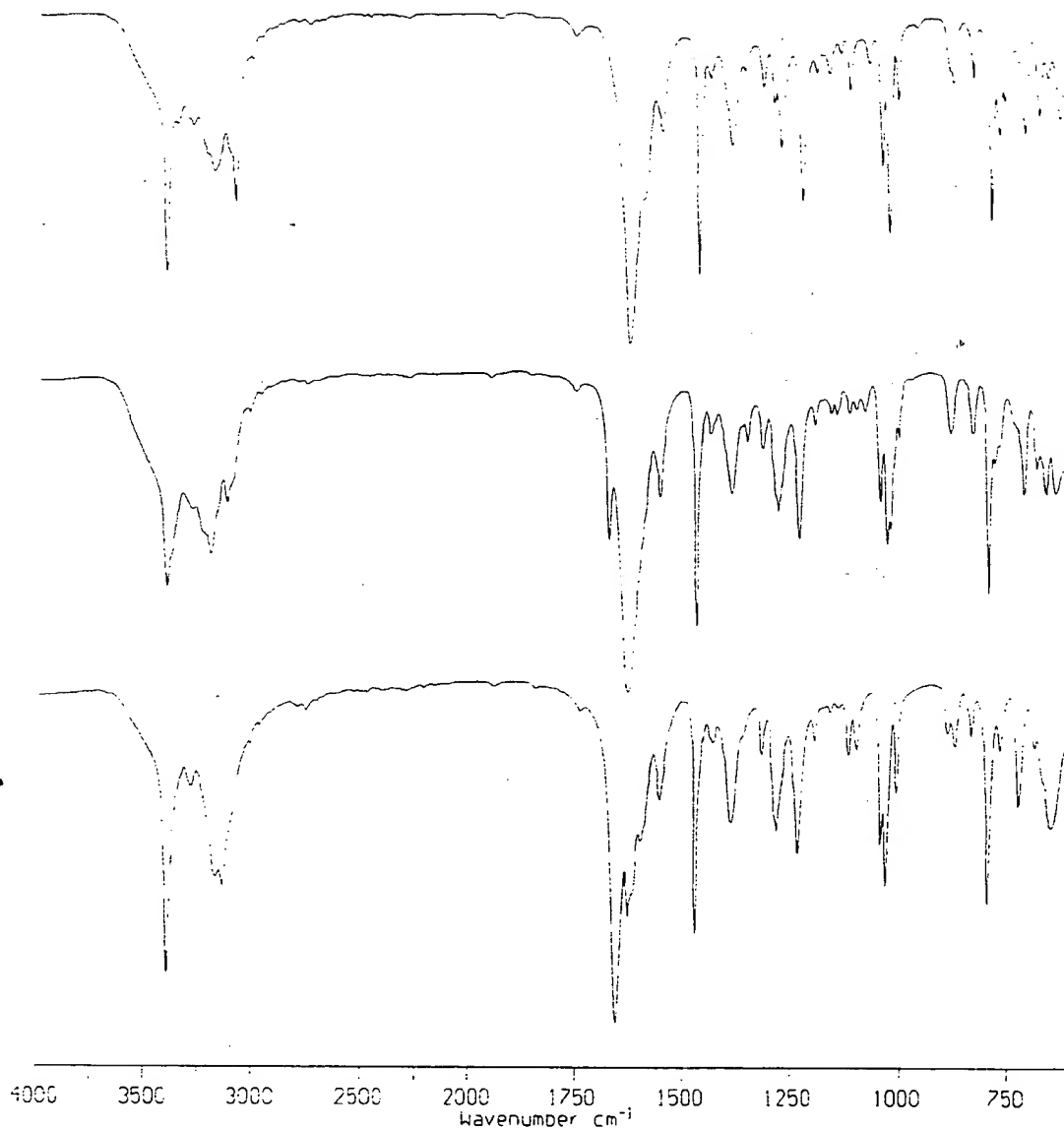
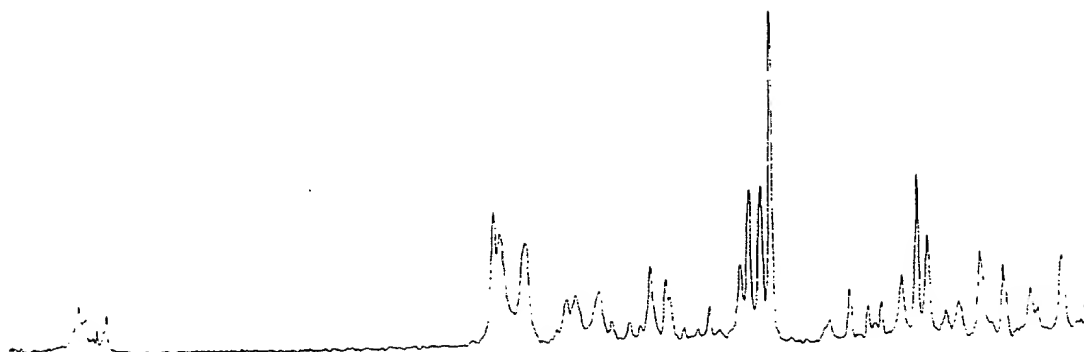


Abbildung 2

*



**

